

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 57134414 A

(43) Date of publication of application: 19.08.82

(51) Int. Cl

A61K 9/28

(21) Application number: 56018922

(71) Applicant: NIKKEN KAGAKU KK

(22) Date of filing: 13.02.81

(72) Inventor: FUJITA YUKIMASA
OGAWA KEIZABURO
ODA TSUNERO

(54) PREPARATION OF SUGAR-COATED TABLET

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a very stable sugar-coated tablet without causing the delay of the disintegration or coloring, with time, by coating a drug with a syrup containing a specific high polymeric dextrin as a binder for the syrup.

CONSTITUTION: A drug is coated with a syrup containing a high polymeric dextrin, obtained by hydrolyzing a way

starch, and having an average molecular weight of 100,000W200,0000 and a branch content $\leq 50\%$ to give a stable sugar-coated tablet. The amount of the high polymeric dextrin to be used is 0.1W 10wt%, preferably 0.5W5wt%, based on the syrup. The tablet is much stabler than the conventional sugar-coated tablet containing gelatin or gum arabic which is the conventional binder.

COPYRIGHT: (C)1982,JPO&Japio

⑨ 日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公開

② 公開特許公報 (A)

昭57-134414

⑤ Int. CL³
A 61 K 9/28

識別記号
府内整理番号
7057-4C

④ 公開 昭和57年(1982) 8月19日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

③ 糖衣錠の製造方法

川越市新宿町5-13-36

② 特 願 昭56-18922

② 発明者 小田恒郎

秋川市下代継128

② 出 願 昭56(1981) 2月13日

② 出願人 日研化学株式会社

② 発明者 藤田幸正

東京都中央区築地五丁目4番14

春日部市上蛭田107-1

号

② 発明者 小川恵三郎

明細書

1. 発明の名称

糖衣錠の製造方法

2. 特許請求の範囲

糖衣錠を製造するに際し、ワキシー糖粉を加水分解して得られる、平均分子量10万～200万、分枝含有率50%以下の高分子デキストリンを含有するシロップを用いて糖衣を施すことを特徴とする糖衣錠の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、崩壊の遅延及び着色の起らぬる糖衣錠の製造方法に関する。

従来、糖衣錠を製造する際に使用するシロップには、糖衣錠の強度を強めたり、錠錠と糖衣錠間の結合力を強めるために、ゼラチン、アラビアゴム等の結合剤が添加使用されている。しかしながら、これら公知の結合剤を用いて製造された糖衣錠は、経時的変化によつて崩壊の遅延や着色を起すので必ずしも満足のできるものではない。

本発明者らは、経時的に崩壊の遅延や着色の起

らぬる皮質の糖衣錠を製造すべく種々研究した結果、シロップの結合剤として本発明の先駆（特願昭54-127358号、特願昭55-121029号）に係る新規な高分子デキストリンを用いることによりその目的が達成されることを見い出した。

本発明は上記の如き如見により完成されたもので、糖衣錠を製造するに際し、ワキシー糖粉を加水分解して得られる平均分子量10万～200万、分枝含有率50%以下の高分子デキストリンを結合剤として含有するシロップを用いて糖衣を施すことよりなる糖衣錠の製造方法である。

本発明において使用される高分子デキストリンは新規な物質であり、以下に述べるような方法により製造される。

即ち、ワキシー糖粉にヨーアミラーゼを作用させて、その加水分解物（液化物）の溶液の粘度が濃度2.0 w/w %に於いて1.5～3.50 cps (25°Cに於いて、B型粘度計を使用して測定した値、以下特に説明のない限り同一条件により測定した値とする) を示すようになるまで加水分解（液化）

を行う。ついで、上記により得られた加水分解物（液化物）にメーティラーゼを作用させて、その加水分解物（液化物）中に含まれる高分子分解物（单～オリゴ糖類以外の成分）の「分枝含有率」が50%以下になるまで加水分解（液化）し、所定により当該液化液から自体公知の方法により高分子区分を分離採取することにより得ることができる。ここに「分枝含有率」とは「メーティラーゼによる分解可能分枝含有率」を略称したものであつて、試料（例えばデキストリン）にメーティラーゼを限界まで作用させたときに生成するマルトースの重量を試料全重量で除し100倍した値である。

以上の如き方法で製造される高分子デキストリン（精製品）は、下記表-1に示す様な理化学的性質を有している。

表-1

| | | |
|---------------------|--|--|
| 外観等 | 無味、無臭、白色粉末 | |
| 平均分子量 ※1 | 10×10 ⁴ ～200×10 ⁴ | |
| ヨード墨色 ※2 | 赤紫色 | |
| 旋光度 ※3 | +190～+192 | |
| 赤外吸収 スペクトル ※4 | 760cm ⁻¹ (α-1,4-グルカン) 840cm ⁻¹ (α-1,6-グリコビラノース) 930cm ⁻¹ (α-1,4-グルカン) | |
| 平衡水分量 ※5 | 相対湿度 60% 75% | 水分含有率 11.1～12.5% 13.8～14.8% |
| 粘度 ※6 | 平均分子量 20×10 ⁴ 72×10 ⁴ 120×10 ⁴ 152×10 ⁴ | 粘度 28 cps 85 cps 140 cps 175 cps |
| 溶解性 | 冷水可溶 | |

注) ※1: 光散乱法

(参考文献) ジャーナル・オブ・コロイド・アンド・インターフェース・サイエンス (Journal of Colloid and Interface Science) vol 43 No.1 (1973)

※2: 試料溶液中へヨードヨウ化カリ (I-KI) 溶液滴加、肉眼判定

※3: 日本薬局方(第9改正)一般試験法26、旋光度測定法による。

※4: 日本薬局方(第9改正)一般試験法19、赤外吸収スペクトル測定法による。(KBr法)

※5: 25°Cで各相対湿度雰囲気中で3週間保存した後の水分含有率。

※6: 各平均分子量を有する糖粉加水分解物の20w/w%水溶液を、25°CでB型粘度計を用いて測定

また、本発明において使用される高分子デキストリンについては、精製品の分枝含有率が50%以下の中であれば如何なる分枝含有率のものでも使用することが可能であるが、分枝含有率の低いものほど製造コストが高くなる反面、それに見

合う効果も特に認められてないので、実際の使用においては分枝含有率の高いもの、即ち、分枝含有率25～50%のものを用いるのがコスト上有利である。更に、これらの高分子デキストリンは、製造段階で生ずる主としてマルトースからなる低分子区分が共存されていても、シロップの結合剤としてほとんど影響を受けないため、通常、低分子区分の含まれている精製品のまま用いられる。

本発明で結合剤として使用される高分子デキストリンは、糖衣工程中であればいかなる工程で使用してもよいが、通常、裸錠を保護コーティングした後の下かけの工程で用いられる。

高分子デキストリンの使用量は、従来、シロップに用いられている結合剤と同様、即ち、シロップ中にしめる高分子デキストリンの割合が0.1～1.0重量%、好ましくは0.5～0.8重量%になるようにして用いられる。

本発明における糖衣かけは、通常の方法に従つて行われる。以下に本発明の糖衣かけの好ましい方法を一例として示す。まず、ヒドロキシプロピ

ルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セラック等を用いて繊維に保護コーティングをする。次いで、結合剤として前述の高分子デキストリンを含み、その他に、タルク、沈降炭酸カルシウム等を含有するシロップで下がけを行う。更に、単シロップを用いて上がけを行う。最後に、ミンロク、カルナウバロウ等で磨出しを行う。以上の如き方法によりきれいな糖衣錠が得られる。

本発明で得られる糖衣錠は、経時的に崩壊の遅延や着色が起こらないため、従来法で得た糖衣錠に比べて極めて安定である。

以下に、本発明で得られた糖衣錠の50°C、15日後及び50°C、30日後における経時的水外観、崩壊性の変化について、従来法で得られた糖衣錠と比較した試験結果を示す。

試験は各項目につき以下の通り行つた。

外観：肉眼にてひび割れ等の形状変化と着色（褪変等の変色）を観察し、着色については、その判定を以下の通り行う。

—：着色の全く認められないもの。

土：着色の有無の疑わしいもの。

+：わずかに着色の認められるもの。

++：着色の認められるもの

崩壊性：局法一般試験法の崩壊試験法、白糖またはそのほかの適当な物質で剤皮を施した錠により試験する。

試料としては、実施例1及び実施例2で得た糖衣錠並びに参考例1で得た粗製高分子デキストリン粉末1.5部の代りにゼラチン0.8部及びアラビアゴム1部を用いる以外は実施例1と同様にして製造した従来の糖衣錠を使用した。結果を表-2に示す。

表-2

| 試料 | 試験項目 | 外観 | | 崩壊性 崩壊時間(分) |
|--------------|-----------|---------------|--------|----------------|
| | | ひび割れ等 | 着色 | |
| 実施例1の 糖衣錠 | 製造直後 | 鈍のある白色 糖衣錠 | — (白色) | 3 |
| | 50°C、15日後 | 変化なし | — | 3 |
| | 50°C、30日後 | 変化なし | 土 | 3 |
| 実施例2の 糖衣錠 | 製造直後 | 鈍のある白色 糖衣錠 | — (白色) | 3 |
| | 50°C、15日後 | 変化なし | — | 3 |
| | 50°C、30日後 | 変化なし | 土 | 3 |
| 従来の 糖衣錠 | 製造直後 | 鈍のある白色 糖衣錠 | — (白色) | 4 |
| | 50°C、15日後 | 変化なし | + | 8 |
| | 50°C、30日後 | 変化なし | ++ | 9 |

表-2から明らかに如く、従来の糖衣錠は50°C、30日の条件下で着色や崩壊の遅延が認められるのに対し、本発明で得られた糖衣錠は、これらの変化がほとんど認められない。したがつて、本発明で得られる糖衣錠は従来の糖衣錠に比べて極めて安定である。

以下に本発明の参考例及び実施例を示す。

参考例1

ワキシーコーンスター δ 40 kgを水600mlに攪拌溶解し、 α -アミラーゼ(ネオスピターゼPK)14.4gを添加した後、pHを5.1に調整した。この溶解液をあらかじめ95°Cに加熱した熱水100ml中へ激しく攪拌しながら加え、90°C迄18分間で昇温した後更に98~100°Cで20分間加熱した。この反応終了時の溶液の粘度(25°CにてB型粘度計を用いて測定した値)は190 cpsであつた。引続きこの反応液を65°C迄冷却し、更に α -アミラーゼ(β -アミラーゼ β 1500)11.4gを加え、65~70°Cで90分間加水分解反応を行つた。反応終了後、再び反応液を95~100°Cで10分間加熱し、酵素を失活させ、その後氷冷する。この反応終了時の溶液の粘度(同上)は101 cpsであつた。

この糖化液に水100gを加えて65°Cに冷却した後、粉末活性炭380gを添加して65°Cで30分間攪拌しながら脱色を行つた。脱色後25°C迄冷

却し戻過した後イオン交換樹脂 (SK1B:SA20 AP = 1:2) を用いて脱塩を行つた。精製水溶液を蒸縮、乾燥して粗製高分子デキストリン粉末 3.0kgを得た。この粉末には 81.7% の高分子デキストリンと 12.3% のマルトースが含有されており、高分子デキストリンの平均分子量は 1.07×10^6 であり分枝含有率は 5.0% であつた。

参考例 2

α-アミラーゼの添加量を 21.6g にし、β-アミラーゼの添加量を 12.0g にし、イオン交換樹脂として (IR120B: IRA68 = 1:2) を用いる以外は参考例 1 と同様に操作して粗製高分子デキストリン粉末 3.3kgを得た。この粉末には 75% の高分子デキストリンと 20.2% のマルトースが含有されており、高分子デキストリンの平均分子量は 4.3×10^6 であり、分枝含有率は 4.8% であつた。尚、α-アミラーゼによる加水分解反応終了時の粘度は 8.0 cps で、β-アミラーゼによる加水分解反応終了時の粘度は 4.0 cps であつた。

参考例 3

た。このものの平均分子量は 3.2×10^6 であり、分枝含有率は 4.0%、また 2.0% 溶液の粘度は 4.1 cps であつた。

実施例 1

乳糖、合成ケイ酸アルミニウム、ヒドロキシプロピルスター、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを (23:30:36:30:1) の割合で含有してなる直徑 7mm、重量 120g の標縫にヒドロキシプロピルメチルセルロースを 1 館当たり 4g コーティングする。次いで、この縫剤に下記の組成よりなるシロップを用いて縫剤重量が 230g になるまで自動縫衣装置を使用して常法により縫衣操作 (下掛け) をくり返す。その後、単シロップを用いて縫剤重量が 260g になるまで縫衣 (上掛け) する。最後に粉末カルナウバロウを施して熱しを行いきれいな縫衣縫を得る。

シロップの組成 (重量部)

| | |
|-----------|-----|
| シロ糖 | 4.8 |
| 花粉炭酸カルシウム | 2.0 |
| タルク | 7.5 |

ワキシーコーンスター $\phi 4\text{kg}$ 、α-アミラーゼ (ネオスピターゼ PK) 3.6g を水 6.0L に懸濁し pH を 5.5 に調整する。この懸濁液を、あらかじめ 95°C に加熱しておいた熱水 1.0L 中へ漬しく攪拌しながら加え、90 ~ 95°C で 60 分間加水分解 (液化) を行つた。得られた液化液の粘度は 4.5 cps であつた。この液化液を 65°C 迄冷却し、pH を 5.0 に調整する。ついでこの液に β-アミラーゼ #1500 を 1.2g 加え、65 ~ 70°C で 180 分間加水分解 (糖化) した。反応終了後、糖化液を 98 ~ 100°C に 30 分間加熱して酵素を失活させ、その後氷冷する。ついで反応液を 3 ~ 5°C に保ちながら、冷メタノールを攪拌下で等容量加え、一夜放置して沈澱を析出させる。上澄液をデカンテーションにより除去し、沈澱を 5.0% (容量) メタノールで洗浄する。この沈澱を水 1.5L に溶解し、溶解液に活性炭 2.0g を加え脱色した後イオン交換樹脂 (IRA410:IR120B = 2:1) を用いて脱塩を行い、更に水を蒸縮、乾燥して白色の高分子デキストリン粉末 2.5kg を得

液化テタン 1

参考例 1 で得た粗製高分子

デキストリン粉末 1.5

水 2.2

実施例 2

参考例 1 で得た粗製高分子デキストリン粉末の代わりに参考例 2 で得た粗製高分子デキストリン粉末を用いる以外は実施例 1 と同様に操作^しべきれいな熱衣縫を得る。

実施例 3

塩酸ジフェニドールを 2.5% 含有する標縫 6mm、重量 7.3g の標縫にヒドロキシプロピルメチルセルロースを 1 館当たり 4g コーティングする。次いで、この縫剤に下記の組成よりなるシロップを用いて縫剤重量が 162g になるまで自動縫衣装置を使用して常法により縫衣操作 (下掛け) をくり返す。その後、単シロップを用いて縫剤重量が 180g になるまで縫衣 (上掛け) する。最後に粉末カルナウバロウを施して熱出しを行いきれいな縫衣縫を得る。

ショ糖 4.8

沈降硫酸カルシウム 2.0

タルク 7.5

酸化チタン 1

参考例1で得た粗製高分子

デキストリン粉末 1.5

水 2.2

この糖衣錠につき、外観と崩壊性を前述の方法により試験したところ、50°Cで30日保存後も着色、崩壊の遅延はほとんど認められなかつた。

実施例4

参考例1で得た粗製高分子デキストリン粉末の代わりに参考例3で得た高分子デキストリン粉末を用いる以外は、実施例3と同様にしきれいな糖衣錠を得る。

この糖衣錠につき、外観と崩壊性を前述の方法により試験したところ、50°Cで30日保存後も着色、崩壊の遅延はほとんど認められなかつた。

特許出願人

日新化学株式会社